

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof.Dr. Dr. E. Weinig

Über die Hippursäureausscheidung im
menschlichen Harn nach Einnahme von
2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandioldicarbamat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ulrich Lange
aus Herford

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
em. Direktor: Prof.Dr. Dr. E. Weinig

**Über die Hippursäureausscheidung im
menschlichen Harn nach Einnahme von
2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandioldicarbamat**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ulrich Lange
aus Herford

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. Geldmacher-von Mallinckrodt
Correferent: Prof. Dr. Dr. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 9.7. 1973

Disposition

1. <u>Einleitung</u> =====	Seite 1
2. <u>Theoretische Angaben zur Hippursäure</u> =====	2
2.1. Die Komponenten	2
2.1.1. Benzoessäure	2
2.1.2. Glykokoll	3
2.2. Hippursäure	4
2.2.1. Ort der Synthese	4
2.2.2. Hippursäure und Benzoylglucuronid	5
2.2.3. Tägliche Ausscheidung	7
2.2.4. Tag- und Nachtrhythmus	8
2.2.5. Der Einfluß exogener und endogener Faktoren auf die Hippursäureaus- scheidung	9
2.2.5.1. Exogene Faktoren	9
2.2.5.1.1. Chinasäure	9
2.2.5.1.2. Pharmaka	11
2.2.5.1.3. Glykokollreiche Ernährung	11
2.2.5.2. Endogene Faktoren	12
3. <u>Problemstellung</u> =====	13

4. Eigene Untersuchungen
=====

Seite 14

4.1.	Voraussetzungen für die	
	Durchführung der Versuche	14
4.1.1.	Die Versuchsperson	14
4.1.2.	Die Diät	14
4.1.3.	Kostplan	15
4.1.4.	Das Pharmakon	20
4.1.5.	Versuchstechnik	21
4.1.5.1.	Spektrophotometrische Messungen	22
4.1.6.	Wiederfindungsversuche mit	
	Benzoessäure und Hippursäure	23
4.1.6.1.	Ergebnisse der Wiederfindungs-	
	versuche mit Tabellen	23
4.2.	Durchführung der Versuche	25
4.2.1.	Leerversuch	25
4.2.1.2.	Tabelle und Abbildungen zum	
	Leerversuch	26
4.2.2.	Miltauversuch	31
4.2.2.1.	Tabelle und Abbildungen zum	
	Miltauversuch	31
4.2.3.	Alkoholversuch	36
4.2.3.1.	Tabelle und Abbildungen zum	
	Alkoholversuch	37

5.	<u>Diskussion</u>	Seite 41
5.1.	Leerversuch	41
5.2.	Miltauversuch	42
5.3.	Alkoholversuch	43
6.	<u>Zusammenfassung</u>	44
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Hippursäure wurde zum ersten Mal von LIEBIG 1829 aus dem Pferdeharn isoliert.

Schon 1841 entdeckte URE ihre Bedeutung für den menschlichen Organismus, nämlich als Produkt der Synthese von Benzoesäure und Glykokoll - als Endglied eines körpereigenen Entgiftungsvorganges.

In der Folgezeit angestellte mannigfaltige Versuche über die noch unbekannte Materie machten bald die volle Bedeutung der Hippursäure klar. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte traten immer neue Faktoren ans Licht, die die Hippursäureausscheidung beeinflussen und zu neuen Untersuchungen anregten, welche eine Vielzahl sich zum Teil widersprechender Ergebnisse zur Folge hatten.

Trotz dieser Unterschiedlichkeiten läßt sich dennoch ein Gesamtbild der Hippursäureausscheidung zeichnen, das aber durch weitere Experimente noch deutlicher werden sollte.

2. Theoretische Angaben zur Hippursäure

2.1. Die Komponenten

2.1.1. Benzoessäure

Die Benzoessäure erreicht den Organismus wahrscheinlich vorwiegend in Form der nicht aromatischen Vorstufe, der Chinasäure, durch vegetabilische Nahrungsbestandteile. Auch durch die handelsüblichen Konservierungsmittel, Benzoessäure oder Parahydroxybenzoessäure, wird sie aufgenommen (VAN SUMERE und Mitarb. 1969, DERACHE et GOURDON 1963, MØLLER 1961). Der Eiweißstoffwechsel (BERNHARD und Mitarb. 1955, LANG 1960, VOLLGRAFF 1967), fermentative Prozesse (VOLLGRAFF 1967) und Fäulnisvorgänge im Darm (STRUWE 1953) stellen ebenfalls kleinere Mengen zur Verfügung.

Normalerweise wird die Benzoessäure im Organismus nicht gespeichert (LANG 1960), sondern mit Glykokoll konjugiert und so entgiftet als Hippursäure ausgeschieden.

In höheren Dosen wirkt die Benzoessäure toxisch. Bezüglich der toxischen Dosis schwanken die Angaben zwischen 5,7 g und 33 g (KADELBURG 1971).

2.1.2. Glykokoll

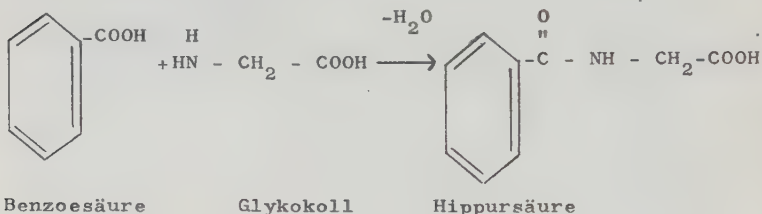
Diese nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorkommt, benötigt der Organismus zur Entgiftung der Benzoesäure.

Ein Hauptbildungsweg dürfte die Umwandlung verwandter Aminosäuren, wie Serin und Threonin, sein (STROHMEYER und KLINGMÜLLER 1964, WEBB und Mitarb. 1966). Zum anderen wird Glykokoll synthetisiert aus Zwischenprodukten des Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels oder durch Freisetzung aus gespeicherten Proteinen (STRUWE 1953, GRAFINKEL und LAJTHA 1963, LOWE und WILLIAMS 1965, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1967).

Mit Sicherheit ist die Leber das Glykokoll liefernde Organ (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956). Von ihrem Funktions- und Ernährungszustand jedoch hängt es ab (STRUWE 1953), ob die jeweils benötigte Menge an Glykokoll bereitgestellt wird. Als Mittelwert werden 12 mmol/Std. und 100 g Körpergewicht angegeben (LANG 1960).

2.2. Hippursäure

Bei der Kopplung von Benzoesäure und Glykokoll entsteht die Hippursäure.



Dieser fermentative, Sauerstoff verbrauchende Vorgang verläuft endotherm (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1954a). Die benötigte Energie wird aus dem oxydativen Brenztraubensäureabbau gewonnen, in Form von ATP. Dieses wird dann durch Spaltung freigesetzt und auf das die Kopplung vollziehende System übertragen (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, ANONYMUS 1968).

2.2.1. Ort der Synthese

Man ist davon überzeugt, daß der Synthesevorgang der Hippursäure in der Niere abläuft. Auch der Leber wird eine bedeutsame Rolle zugeschrieben (STRUWE 1953, DESPOPOULOS 1966, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966). Ihre Beteiligung darf wohl mit Sicherheit angenommen werden (STRUWE 1953, LANG 1960, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, LA DOU und Mitarb. 1962, VOLLGRAFF 1967), da hier ebenfalls der biologische Prozeß der Atmungskette abläuft, und so die benötigte Energie für die Hippursäuresynthese bereitgestellt wird.

2.2.2. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus ist in der Lage, auch unphysiologisch hohe Benzoessäuremengen bis zu einer gewissen maximalen Grenze zu entgiften (STRUWE 1953). Vom gesunden Organismus wird die Benzoessäure vorwiegend als Hippursäure ausgeschieden. FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ (1953) sprechen von 90 % Hippursäure entgifteter Benzoessäure. LA DOU und Mitarb. (1962) fanden nach Injektionen von Benzoessäure 95 % als Hippursäure im Urin wieder.

BRIDGES und Mitarb. (1970) stellten dagegen fest, daß bei hoher Benzoessäurebelastung (50 mg/kg beim Schwein, Hund, Frettchen) nach 24 Stunden 80 % als Hippursäure, 20 % als Benzoessäure - Glucuronid bzw. freie Benzoessäure ausgeschieden wurden.

Diese Erscheinung wurde ebenfalls beim Menschen registriert. Nach Gabe von 1 - 10 g Natriumbenzoat per os stieg bei der Gesamtausscheidung der Prozentsatz der Benzoessäure-Glucuronsäure-Verbindungen von 0,4 % auf 3 % an.

Die Glucuronsäurepaarung wird als Reservemechanismus angesehen, der im Fall sehr hoher Benzoessäurebelastung und bei Insuffizienz des Kopplungsmechanismus an Stelle der Hippursäurebildung beansprucht wird (KADELBURG 1971).

Urinuntersuchungen nach Adalinaufnahme führten G. SCHMIDT (1956) zusammen mit WALZ und DEISEL durch.

Während WALZ neben der physiologischen Hippursäuremenge deutlich vermehrte Benzoessäure feststellte, fand DEISEL bei seinen Experimenten keine Benzoesäure (außer bei Erhitzen der Hippursäure) im Urin. SCHMIDT diskutiert ebenso nach Verabreichung von Cliradon, Persedon und Barbituraten eine Benzoessäureausscheidung im Urin.

Da normalerweise die Benzoessäure mit Glykokoll gekoppelt als Hippursäure ausgeschieden wird, gibt es für das Erscheinen freier Benzoessäure auch unter Hinweis auf den oben erwähnten Reservemechanismus - die Entgiftung zu Benzoylglucuronid - keine befriedigende Erklärung.

ZIENER (1971) entwickelte für seine Urinuntersuchungen, bei denen er UV-Spektroskopie, IR-Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie anwandte, ein Laufmittel aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig. Zur Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Platten der Firma Woelm verwendet.

Auf Grund dieser Versuchsanordnung gelang es, Hippursäure und Benzoessäure sehr gut zu trennen, so daß eine genaue Differenzierung möglich ist, im Gegensatz zu der von SCHMIDT angewandten Papierchromatographie (Papier: SCHLEICHER und SCHÜTT Nr. 2043 B., Laufmittel: Butanol-Ammoniak nach ALGERI und WALKER).

ZIENER fand wie DEISEL keine Benzoessäure in frischen Urinproben.

2.2.3. Tägliche Hippursäureausscheidung

Die Angaben in der Literatur über die tägliche normale Ausscheidung beim Menschen gehen weit auseinander.

Die Tagesmittelwerte bewegen sich zwischen 0,1 - 1 g (BÖHMER und Mitarb. 1933). Auch neuere Angaben bleiben in diesen Grenzen.

Lediglich die Maximalausscheidung unter physiologischen Bedingungen wird relativ einheitlich mit 1 g/Tag angegeben (KADELBURG 1971).

2.2.4. Tag- und Nachtrhythmus

Über eine unterschiedliche Entgiftungstätigkeit von Leber und Niere während des Tages und der Nacht, die sich in verschiedenen hohen Hippursäurewerten äußern könnte, ist wenig bekannt.

GEORGI (1950) berichtete über einen 24-stündigen Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit, wobei zwischen 23 und 3 Uhr erniedrigte Hippursäurewerte festgestellt wurden.

PIECHOTKA konnte bei seinen Untersuchungen zwar keinen Tag- und Nachtrhythmus, wie ihn GEORGI beschrieb, erkennen, will aber einen "Wach-Schlaf-Rhythmus" bemerkt haben. Dieses äußerte sich darin, daß der Urin, der vor dem Schlafengehen gelassen wurde, mehr Hippursäure enthielt als der Morgenurin gleich nach dem Aufstehen.

2.2.5. Der Einfluß exogener und endogener
 Faktoren auf die Hippursäureausscheidung.

2.2.5.1. Exogene Faktoren

2.2.5.1.1. Chinasäure

Die Nahrungsmittel beanspruchen unter den Faktoren exogener Natur den breitesten Raum. Die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln enthaltene Chinasäure ist erfahrungsgemäß der häufigste Grund für eine erhöhte Hippursäureausscheidung. Ihre Umwandlung durch den menschlichen Organismus in Benzoessäure bzw. Hippursäure, wobei Darmbakterien als verantwortliche Mikroorganismen angesehen werden (BODEL und Mitarb. 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarb. 1970), ist seit vielen Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen (LAUTEMANN 1863, LOEW 1879, BERNHARD und Mitarb. 1955, BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Die Chinasäure kommt vor allem im Obst und in verschiedenen Gemüsen vor (ADAMSON und Mitarb. 1970).

So z.B. in

(Back-)Pflaumen	(STRUWE 1953, ASATOOR 1965, PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967)
Preißelbeeren	(BODEL und Mitarb. 1959, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967)

Brombeeren	(RÖMPP 1966)
Stachelbeeren	(RÖMPP 1966)
Zuckerrüben	(ASATOOR 1965, RÖMPP 1966)
Äpfeln	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Birnen	(BODEL und Mitarb. 1959, ASATOOR 1965)
Pfirsichen	(BODEL und Mitarb. 1959, ADAMSON und Mitarb. 1970)
Aprikosen	(BODEL und Mitarb. 1959)
Kaffee	(TOMPSETT 1961, ASATOOR 1965, RÖMPP 1966, PAGNOTTO und LIEBER- MANN 1967, ADAMSON und Mitarb. 1970)

Ein Pfund Pflaumen vermag die Hippursäureausscheidung um 10 g zu erhöhen (PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967). Größere Mengen Preiselbeeren rufen eine Steigerung bis zu 3,5 g/Tag hervor (BODEL und Mitarb. 1959).

Andere exogene Benzoessäurelieferanten sollen aromatische Bestandteile von Gemüsen sein (BODEL und Mitarb. 1959, COTRAN und Mitarb. 1960, PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967, ADAMSON und Mitarb. 1970). Der Genuß größerer Spargelmengen bewirkt z.B. auch eine erhöhte Hippursäureausscheidung (WEISS 1970).

2.2.5.1.2. Pharmaka

In letzter Zeit wird verstärkt die Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch Medikation untersucht, auch im Hinblick auf die Hippursäuresynthese und -ausscheidung (LOGEMANN und Mitarb. 1963, KIRSCHENBAUM 1963, LIEGLER und Mitarb. 1963).

Eine gewisse Sonderstellung nehmen, wie schon oben erwähnt, die Ergebnisse von D. SCHMIDT und WALZ (1956) ein; beide haben nach Verabreichung von Pharmaka neben Hippursäure auch Benzoesäure im Urin festgestellt.

2.2.5.1.3. Glykokollreiche Ernährung

Eiweißreiche Ernährung beeinflusst die Hippursäuresynthese positiv (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1956, STRUWE 1953).

Das wenig Glykokoll enthaltende Casein, welches in allen Milchprodukten zu finden ist, übt aber keine fördernde Wirkung auf den Kopplungsmechanismus aus (WEBB und Mitarb. 1966, KADELBURG 1971).

2.2.5.2. Endogene Faktoren

Zu den endogenen Faktoren, welche Einfluß auf die Hippursäureausscheidung nehmen, werden Stoffwechselerkrankungen, Parenchymschäden, Resorptionsstörungen und auch Allgemeinerkrankungen gezählt, die zu Funktionsstörungen bzw. Organveränderungen führen.

Besonders die Leber- und Nierenerkrankungen sind für den Hippursäurestoffwechsel von Bedeutung, da sie die Glykokollmobilisation, die Paarung und Synthese der Hippursäure beeinträchtigen (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, STRUWE 1953, JOHANNSEN und Mitarb. 1962, SINGER 1966, VAN SUMERE und Mitarb. 1969, WEISS 1970).

Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Hippursäureausscheidung und speziellen Krankheiten sind durchgeführt worden.

Diese Erkrankungen wirken indirekt auf die Hippursäureausscheidung im Sinne einer Verminderung, indem die oben genannten Organe Leber und Niere in unbestimmter Weise in Mitleidenschaft gezogen sind. Die ursächlichen Störfaktoren sind jedoch ungeklärt.

- Hyperthyreodismus (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und
LEHNHARTZ 1956, MOUGDAL und Mit-
arb. 1959, VAN SUMERE und Mitarb.
1969)
- Multiple Sklerose (VOLLGRAFF 1967)
- Schizophrenie (GECRGI 1950, HOFFER und Mitarb.
1954, STRUWE 1956, DASTUM und
Mitarb. 1969)

Als physiologischer Anzeiger von Angstzuständen läßt sich die Hippursäureausscheidung, da sie meßbar ist, verwenden. Bei furchtsamen Personen lagen die gefundenen Hippursäuremengen immer über denen der weniger ängstlicheren (LA DOU und Mitarb. 1962, GECRGI 1950).

3. Problemstellung

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, den Einfluß einer festgesetzten Diät auf die Hippursäureausscheidung einer Versuchsperson, über einen begrenzten Zeitraum, zu beobachten. Sodann sollen die Wirkung eines Pharmakon und der Einfluß von Alkohol auf die Hippursäureausscheidung der gleichen Versuchsperson dargestellt werden.

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Voraussetzungen für die Durchführung der Versuche

4.1.1. Die Versuchsperson

Da endogene Faktoren die Hippursäuresynthese bzw. -ausscheidung beeinflussen (Seite 12), ist die erste Bedingung für den einwandfreien Ablauf der Versuche eine klinisch gesunde Versuchsperson, die auch ein psychisch ausgeglichenes Wesen aufweist.

4.1.2. Die Diät

Die Nahrungsmittel sind es vor allem unter den exogenen Faktoren, welche eine Änderung bzw. Steigerung der Hippursäureausscheidung bewirken (Seite 9). Der Hauptgrund dafür ist die im Obst und in Gemüsen vorkommende Chinasäure.

Deshalb sollten während der Versuche unbedingt vermieden werden:

Pflanzenkost aller Art, speziell:

Spargel, Preiselbeeren und Pflaumen.

Auch auf den Genuß von

Alkohol, Kaffee, Tee, Kakao, Konfitüre, Früchten und Honig mußte der Proband verzichten, sowie auf übermäßigen Genuß von "Süßigkeiten":

Pralinen, Schokolade, Bonbons, etc..

Pharmaka aller Art waren zu vermeiden.

Ein leichtes Frühstück z.B. sollte etwa so aussehen:

1 - 1,5 Tassen Milch, 1 - 1,5 Teelöffel Zucker,

1 - 2 Brötchen mit Butter.

Während der Versuche wurden keine Vitaminpräparate eingenommen, da trotz der Diät genügend vitaminreiche Kost aufgenommen wurde und so die Gefahr von Mangelerscheinungen nicht gegeben war.

4.1.3. Kostplan

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt eine genaue Zusammenstellung der Nahrungsmittel wieder, die die Versuchsperson während des 34-tägigen Experimentes zu sich genommen hat, mit Angabe von Datum und Uhrzeit.

Tab. 1, Kostplan

Versuchsperson	Geschlecht: männlich
	Gewicht: 68 kg
	Alter: 23 Jahre
Versuchsdauer	6. Juni 1971 - 9. Juli 1971

Datum	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
6.6.	09.00 5 Scheiben Toast mit Butter, Quark, 1 Scheibe Käse, 1 Ei, 2 Tassen Milch	13.00 Quarkspeise (2 Portionen)	19.00 5 Scheiben Feinbrot mit Margarine, Auf- schnitt, 2 Scheiben Käse, 2 Tassen Milch
7.6.	07.00 1 Port. Cornflakes mit 2 Teel. Zucker, 2 Tassen Milch, 2 Scheiben Toast mit Butter, Quark, Käse	13.30 1 Port. Spaghetti mit Tomatensauce; 1 Stck. Sandkuchen, 1 Glas Mineralwasser	kein Abendessen

Datum	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
8.6.	07.00 1 Port. Cornflakes mit 2 Teelöffeln Zucker, 2 Tassen Buttermilch; 1 Knäckebrot m.Käse	13.00 1 Port. Bratkartoffeln mit Rührei	19.00 1 Scheibe Vollkornbrot Margarine, 1 Scheibe rohen Schinken, 1 Glas Mineralwasser
9.6.	07.00 1 Port. Cornflakes mit 2 Teelöffeln Zucker, 2 Tassen Buttermilch; 1 Knäckebrot m.Käse	13.00 1 Port. Kartoffelsalat mit 2 Paar Wiener Würstchen	19.00 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, Leberwurst, 1 Glas Mineralwasser
10.6.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch 1 Knäckebrot m.Quark	12.30 1 Paar Bratwürstchen mit Brot, 1 Stück Nußstorte	19.30 2 Brötchen m. Butter, Wurst und Käse, 1 Glas Milch
11.6.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch 1 Knäckebrot m.Quark	13.00 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, 1 Scheibe Käse, 1 Glas Mineralwasser	19.00 2 Scheiben Feinbrot, Margarine, 2 Scheiben gekochten Schinken, 1 Ei (weichgekocht) 1 Glas Milch
12.6.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch	13.00 1 Portion Ravioli 2 Glas Mineralwasser	19.00 1 Brötchen mit Butter, Käse, 2 Glas Mineralwasser
13.6.	09.30 4 Scheiben Toast mit Butter, Quark, Käse, 1 Ei, 2 Tassen Milch	13.30 1 Schnitzel mit Curryreis Schokoladenpudding	kein Abendessen
14.6.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch, 2 Scheiben Toast mit Butter, Käse, Quark	12.30 1 Port. Schinkennudeln mit Ei	19.00 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, 3 Scheiben Cervelatwurst, 1 Glas Mineralwasser
15.6.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch, 1 Knäckebrot m. Käse	13.30 1 Teller Gulaschsuppe mit Brot	19.30 2 Scheiben Feinbrot mit Margarine, Fleischsalat, 1 Glas Mineralwasser

Datum	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
16.6.	08.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Buttermilch, 1 Knäckebröt, Käse	12.30 1 Scheibe Feinbrot mit Rührei und Schinken	19.00 2 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, Quark, Käse, 1 Ei, 1 Glas Mineralwasser
17.6.	08.30 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.30 1 Port. Spaghetti, 2 Rouladen, Schokoladenpudding	19.00 1 Stück Sandtorte, 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, Thunfisch- salat, 1 Glas Milch
18.6.	07.30 2 Scheiben Feinbrot, Butter, Käse, 2 Tassen Milch	14.30 1 Pizza	20.00 2 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, roher Schinken, Cervelatwurst 1 Glas Mineralwasser
19.6.	07.30 2 Brötchen, Butter, 2 Tassen Milch	13.00 Schokoladenpudding Sahne	19.00 2 Scheiben Feinbrot, Margarine, Leberwurst, Fleischsalat, 1 Glas Buttermilch
20.6.	09.00 4 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 1 Ei, 2 Tassen Milch	13.30 1 Port. Spaghetti mit Tomatensauce	19.00 kein Abendessen 2 Glas Milch
21.6.	07.30 3 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.30 10 Kartoffelpuffer mit 2 Teelöffeln Zucker	19.00 2 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, roher Schinken, 1 Glas Mineralwasser
22.6.	07.00 4 Scheiben Knäckebr., Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Teller Champig- noncremesuppe	19.00 2 Scheiben Feinbrot, Margarine, Leber- wurst, Thunfisch, 1 Glas Buttermilch
23.6.	07.00 3 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Port. Kartoffel- salat, 3 Schwyzer Steaks, 1 Becher Yoghurt	19.30 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, gekochter Schinken, 1 Glas Milch

Datum	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
24.6.	07.00 2 Brötchen, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Port. Bratkartoffeln mit Rührei	18.30 2 Scheiben Feinbrot, 1 Makrele, 1 Glas Mineralwasser
25.6.	07.00 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Port. Kartoffelsalat, 5 Fischstäbchen, 1/2 Tafel Schokolade	19.00 2 Scheiben Vollkornbrot, Margarine, roher Schinken, 1 Glas Mineralwasser
26.6.	07.30 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse 2 Tassen Milch	12.00 2 Becher Yoghurt	18.30 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, 1 Scheibe Käse, 1 Glas Milch
27.6.	09.00 4 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 1 Ei, 2 Tassen Milch	13.30 1/2 Hähnchen, 1 Port. Pommes frites	kein Abendessen
28.6.	07.30 3 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	kein Mittagessen	18.00 2 Scheiben Vollkornbrot, Margarine, Fleischsalat, Cervelatwurst, 1 Glas Mineralwasser
29.6.	07.00 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.30 1 Schnitzel mit Curryreis, 1 Becher Yoghurt	19.00 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, Leberwurst 1 Glas Buttermilch
30.6.	07.00 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Port. Schinkennudeln mit Ei, 1 Becher Yoghurt	19.00 1 Scheibe Vollkornbrot, Margarine, roher Schinken, 1 Glas Mineralwasser
1.7.	07.00 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Port. Kartoffelsalat, 3 Frikadellen	19.00 1 Scheibe Feinbrot, Margarine, Käse, 1 Glas Buttermilch
2.7.	07.30 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.00 1 Becher Yoghurt	19.00 2 Scheiben Feinbrot, Fleischsalat, Schillerlocken, 1 Glas Mineralwasser

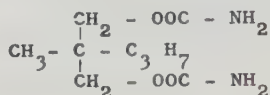
Datum	Frühstück	Mittagessen	Abendessen
3.7.	07.30 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	12.00 Quarkspeise	18.00 2 Brötchen, Margarine Cervelatwurst, 1 Glas Mineralwasser
4.7.	09.00 4 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 1 Ei, 2 Tassen Milch	14.00 2 Becher Yoghurt, 1 Stück Sandtorte	21.00 2 Scheiben Feinbrot, Margarine, gekochter Schinken, Leberwurst, 1 Glas Mineralwasser
5.7.	07.00 3 Scheiben Toast, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	kein Mittagessen	18.00 3 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, 1 Makrele, roher Schinken, Cervelat- wurst, 2 Glas Milch
6.7.	07.00 3 Knäckebröte, Butter, Quark, Käse, 2 Tassen Milch	13.30 1 Port. Eierravioli	19.00 2 Scheiben Feinbrot, Margarine, Käse, 1 Glas Buttermilch
7.7.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Milch, 1 Knäckebröt, Quark	12.30 1 Becher Yoghurt	19.00 2 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, Thunfischsalat, 1 Glas Milch
8.7.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Milch, 1 Knäckebröt, Käse	13.30 1 Port. Spaghetti mit Tomatensauce, 1 Becher Yoghurt	19.00 1 Scheibe Vollkorn- brot, Margarine, Käse 1 Glas Mineralwasser
9.7.	07.00 1 Port. Cornflakes, 2 Teelöffel Zucker, 2 Tassen Milch, 1 Knäckebröt, Quark	13.00 1 Becher Yoghurt, 1 Stück Sandtorte	18.30 2 Scheiben Vollkorn- brot, Margarine, Käse roher Schinken, 1 Glas Mineralwasser

4.1.4. Das Pharmakon

Als Medikament wurde der Tranquilizer Miltaur^R (Meprobamat) ausgewählt, der keinen Benzolkern enthält.

Summenformel: $C_9 H_{18} N_2 O_4$

Strukturformel:



Systematischer Name: 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propan-dioldicarbat

Herstellung und Vertrieb: Heinrich Mack. Nachf.
Illertissen/Bayern für
Wallace Laboratories,
Division of Carter Products
Inc., USA

Indikation: Angst-, Erregungs- und Spannungszustände, Schlafstörungen verschiedener Ursache, prämenstruelle Spannungszustände, reaktive Depressionen, unterstützende Therapie bei emotionell bedingten Tachykardien, Asthma bronchiale, juckenden Dermatosen, Muskelspasmen vor operativen Eingriffen, Geburtserleichterung (ROTE LISTE).

4.1.5. Versuchstechnik

Frischer Urin wird mit 20 %-iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert (Indikatorpapier).

25 ml Urin mit je 50 ml Äther dreimal ausschütteln, anschließend den Ätherextrakt mit jeweils 2-3 Teelöffeln Natriumsulfat wasserfrei machen, filtrieren und im Wasserbad abdampfen.

Zu dem rötlich-braunen Extrakt, der sich am Boden des Verdampf-Gefäßes absetzt, 1 ml Alkohol geben. Von diesem 1 ml Lösung dann 0,04 ml mit einer Blutzuckerpipette auf eine Kieselgel-Fertigplatte auftragen; daneben zum Vergleich 1 Tropfen Benzoesäure- und 1 Tropfen Hippursäurelösung.

Die Platte in einem Laufmittelgemisch von 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan, 10 ml Eisessig (ZIENER 1971) entwickeln.

Laufzeit ca. 1,5 - 2 Stunden.

Die unter der UV-Lampe auf der Platte erkennbaren Flecken markieren; diese Substanz abkratzen, lösen mit 5 ml Boratpuffer (pH 9,5) und 15 Minuten ziehen lassen.

Anschließend 5 Minuten zentrifugieren.

Von der klaren, überstehenden Flüssigkeit 1 ml abpipettieren, mit Boratpuffer verdünnen.

Damit die Ergebnisse nicht durch zu große Verluste verfälscht werden, ist besonders bei den Wiederfindungsversuchen auf folgendes zu achten:

- Schnell arbeiten, um die Verluste durch Verdunsten möglichst klein zu halten,
- Urin mindestens drei-viermal mit Äther ausschütteln,
- abdampfen in möglichst kleinen Schälchen, um Oberflächenverluste zu vermeiden,
- entwickeln der Platte nur ca. 40 Minuten, da längere Laufzeit die Wiederfindungsergebnisse sehr verschlechtert,
- die von den Platten abgekratzte Substanz ca. 20 Minuten in Boratpuffer ziehen lassen,
- die zur Messung herangezogene Fraktion in nur 2 ml Boratpuffer eluieren zwecks größerer Konzentration.

4.1.5.1. Spektrophometrische Messungen

1. Messung: In einer Quarzküvette wird die Flüssigkeit im Vergleich zu Boratpuffer gemessen. Ein selbstregistrierendes Spektralphotometer (BECKMANN DK 2) schreibt die Absorptionskurve im Wellenlängenbereich von 210 - 360 nm.

2. Messung: Zwei kleine Tropfen frischer, konzentrierter NaOH hinzufügen und durchschütteln (pH 14). Die zweite Absorptionskurve wird geschrieben.
3. Messung: Nach Zugabe von sechs Tropfen konzentrierter H_2SO_4 (pH 1) wird die dritte Absorptionskurve aufgezeichnet.

4.1.6. Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure und Hippursäure

Wiederfindungsversuche mit hinzugefügter Benzoesäure und Hippursäure sollten die Brauchbarkeit des Verfahrens zeigen.

Benzoessäure: Hinzufügen einer bestimmten Menge Benzoessäure zu 25 ml Urin und Bestimmen der darin enthaltenen Hippursäure- und Benzoessäuremenge nach der beschriebenen Versuchstechnik.

Hippursäure: Zugabe von 50 % der ermittelten Hippursäuremenge zu weiteren 25 ml Urin der gleichen Urinprobe. Wiederum Bestimmen der Hippursäuremenge.

4.1.6.1. Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Tabellen

Die Tabellen 2 und 3 geben die Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure und Hippursäure wieder.

Von der hinzugefügten Benzoesäure wurden im Durchschnitt 73,8 % wiedergefunden, bei der Hippursäure waren es 73 %.

Die Nachweisgrenze der Benzoesäure mit dem angewandten Spektralphotometer konnte nach weiteren Versuchsreihen auf den Grenzwert von 6,9 $\mu\text{g/ml}$ festgelegt werden.

Auf den Dünnschichtplatten im UV-Licht lag der Grenzwert bei 1-2 $\mu\text{g/ml}$.

Obwohl unter der UV-Lampe noch Absorptionen erkennbar waren, ließen sich keine charakteristischen Benzoesäurekurven mehr schreiben.

Tab. 2 Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Benzoesäure in μg *)		wiedergefundene Benzoesäure in %
hinzugefügt	wiedergefunden	
2.500	2.160	86,4
2.500	1.980	79,2
2.000	1.540	77,0
1.500	1.368	91,2
1.000	475	47,5
500	393,75	78,8
500	289,30	57,8

*) Werte bezogen auf 25 ml Urin

Im Mittel wurden 73,8 % der hinzugefügten Benzoesäuremenge wiedergefunden.

Tab. 3 Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Hippursäure in μ g *)		wiedergefundene Hippursäure in %
hinzugefügt	wiedergefunden	
9.375	7.775	82,1
6.483	4.084	63,0
7.350	5.659	77,0
18.562	12.993	70,2
28.875	21.279	74,0
13.125	9.450	72,1

*) Werte bezogen auf 25 ml Urin

Im Mittel wurden 73 % der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

4.2. Durchführung der Versuche

4.2.1. Leerversuch

Die individuellen Werte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson unter Einfluß der verordneten Diät sollten im Leerversuch, der 14 Tage dauerte, ermittelt werden.

Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn, ebenso kein Gebrauch von Pharmaka während des Versuchs waren Bedingung. Weiterhin mußten die oben erwähnte Diät erfüllt und die aufgenommene Nahrung in einem Kostplan notiert werden (Tab. 1).

Die Urinproben wurden gesammelt und registriert. Sofortige Aufarbeitung des Urins war notwendig. Kühlung bis zur Untersuchung nur in Ausnahmefällen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Hippursäureausscheidung während des Leerversuchs. Dabei sind die Werte angegeben in mg / Portion Urin, mg % / Portion Urin, mg / Tag.

In den nachfolgenden Abbildungen 1, 2 und 3 sind diese Ergebnisse noch einmal graphisch dargestellt.

4.2.1.2. Tabelle und Abbildungen zum Leerversuch

Tab. 4 Hippursäureausscheidung während des Leerversuchs über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Datum und Nr. der Urinprobe	Tageszeit	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	Hippursäure der Urinprobe gesamt (mg)	Tagesmenge an Hippursäure (mg)	Aufstehen	Schlafen-gehen
6. II	19.00	240	12,6	30,24			21.00
7. I	06.30	330	12,0	39,60	86,32	06.30	22.00
7. II	18.30	365	12,8	46,72			
8. I	06.30	400	8,6	34,40	109,84	06.30	21.00
8. II	18.00	355	21,25	75,44			
9. I	06.30	415	24,75	102,71	182,12	06.30	20.30
9. II	19.00	385	20,63	79,41			
10. I	06.30	440	12,75	56,10	111,23	06.30	21.00
10. II	18.30	420	13,13	55,13			
11. I	06.30	430	10,20	43,86	111,90	06.30	21.00
11. II	17.30	405	16,80	68,04			
12. I	06.30	380	10,37	39,31	114,48	06.30	21.30
12. II	13.00	400	8,97	35,88			
12. III	21.00	300	13,43	40,29			
13. I	08.00	310	20,64	63,99	136,67	08.00	21.30
13. II	17.30	475	15,30	72,68			

Datum und Nr. der Urinprobe	Tageszeit	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	gesamt (mg)	Tagesmenge an Hippur- säure (mg)	Aufstehen	Schlafen- gehen
14. I	07.00	370	11,40	42,18	117,08	07.00	22.00
14. II	17.00	310	17,71	54,90			
15. I	07.00	350	13,44	47,04	184,29	07.00	21.00
15. II	13.00	305	29,45	89,82			
15. III	19.30	280	16,94	47,43			
16. I	07.30	310	48,70	150,97	197,95	07.00	22.00
16. II	19.00	290	16,2	46,98			
17. I	08.00	300	15,87	47,6	81,46	08.00	23.00
17. II	16.00	370	9,15	33,86			
18. I	02.00	420	10,99	46,16	133,05	07.00	23.00
18. II	17.00	290	17,9	51,91			
18. III	23.00	200	22,5	44,98			
19. I	07.00	250	15,68	39,19	99,09	07.00	23.00
19. II	11.30	300	11,13	33,40			
19. III	17.00	350	7,56	26,5			

Abbildung 1

Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin
während des Leerversuchs

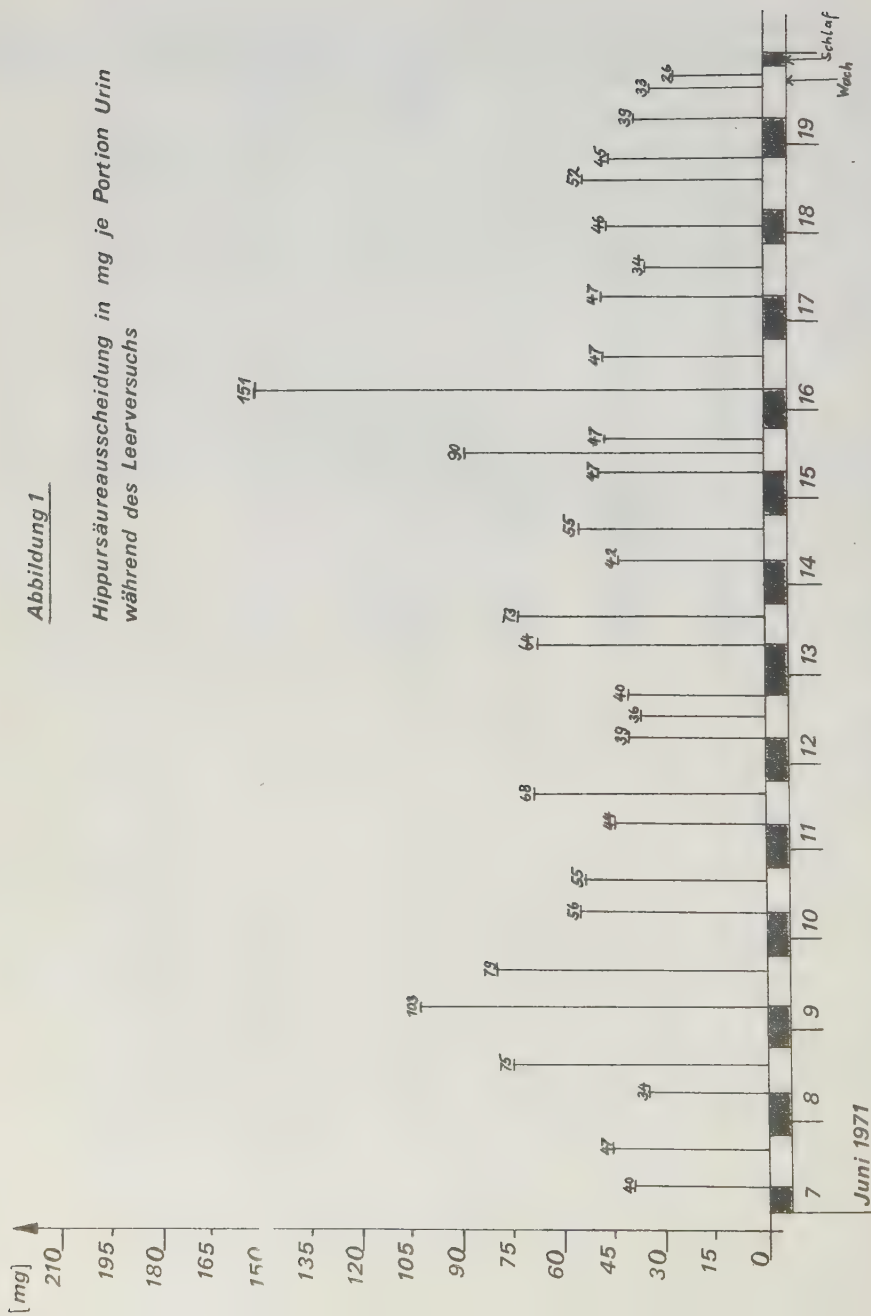


Abbildung 2

Hippursäureausscheidung in mg% je Portion Urin
während des Leerversuchs

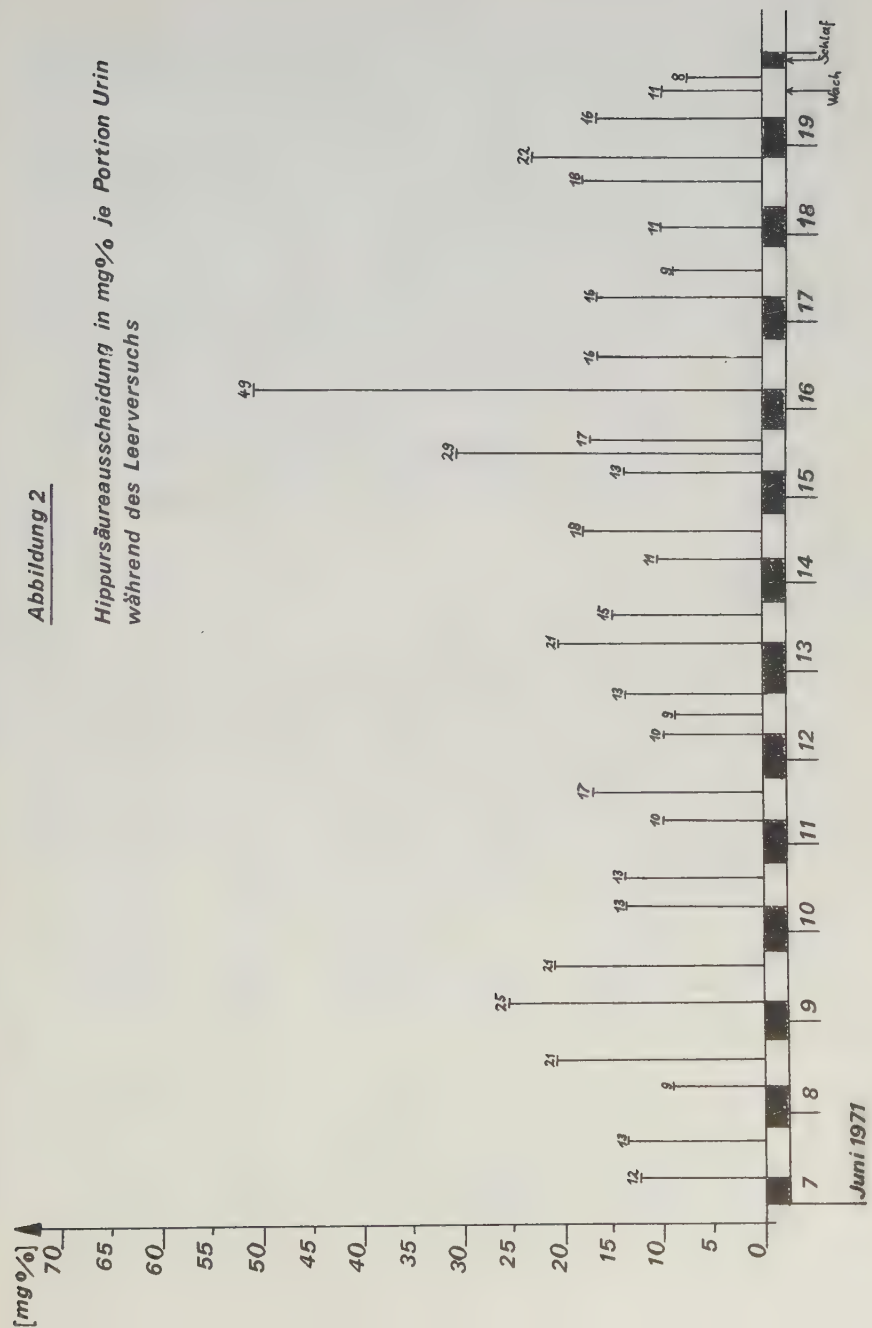
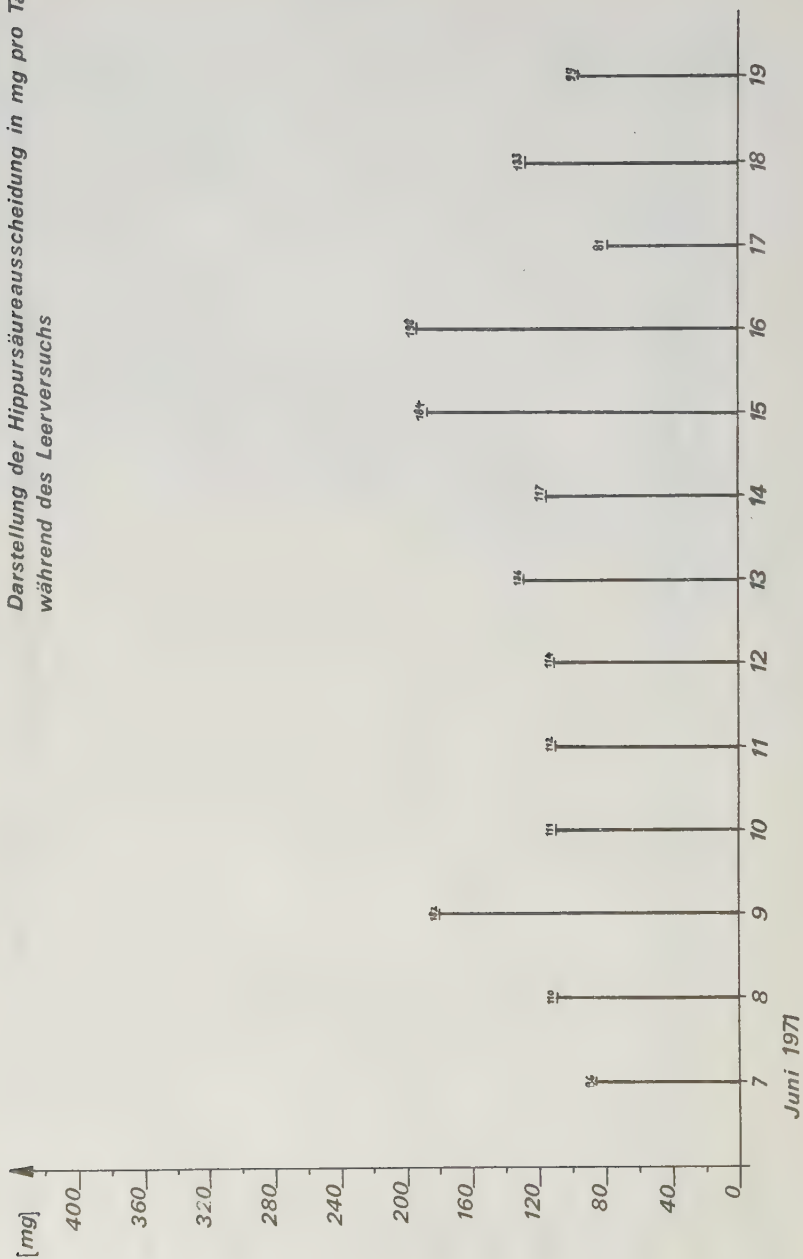


Abbildung 3

Darstellung der Hippursäureausscheidung in mg pro Tag
während des Leerversuchs



4.2.2. Miltaunversuch

Sofort anschließend an den Leerversuch wurden 400 mg Miltaun eingenommen und die Hippursäureausscheidung über weitere 14 Tage beobachtet. Es galten weiterhin die aufgeführten Bedingungen wie für den Leerversuch. Ebenso wurden die erhaltenen Ergebnisse registriert. Sie sind in Tabelle 5 festgehalten und in den folgenden Abbildungen 4, 5 und 6 verdeutlicht.

4.2.2.1. Tabelle und Abbildungen zum Miltaunversuch

Tab. 5 Hippursäureausscheidung während des Miltaunversuchs.

Datum und Nr. der Urinprobe	Tageszeit	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	der gesamt (mg)	Tagesmenge an Hippur- säure (mg)	Aufstehen	Schlafen- gehen
20. I	08.00	200	25,35	50,70		08.00	

400 mg Miltaun um 09.00							
20. II	13.00	155	11,06	17,15			
20. III	17.00	250	10,97	27,43	136,54		
20. IV	21.00	170	16,00	27,20			
20. V	23.30	65	21,63	14,06			23,30

21. I	07.00	230	17,02	59,15		07.00	
21. II	17.00	315	39,80	125,24	227,64		
21. III	19.30	200	21,63	43,25			22.30

22. I	06.30	225	53,07	119,41		06.30	
22. II	17.00	315	66,00	207,90	373,11		
22. III	22.00	155	23,10	45,81			22.00

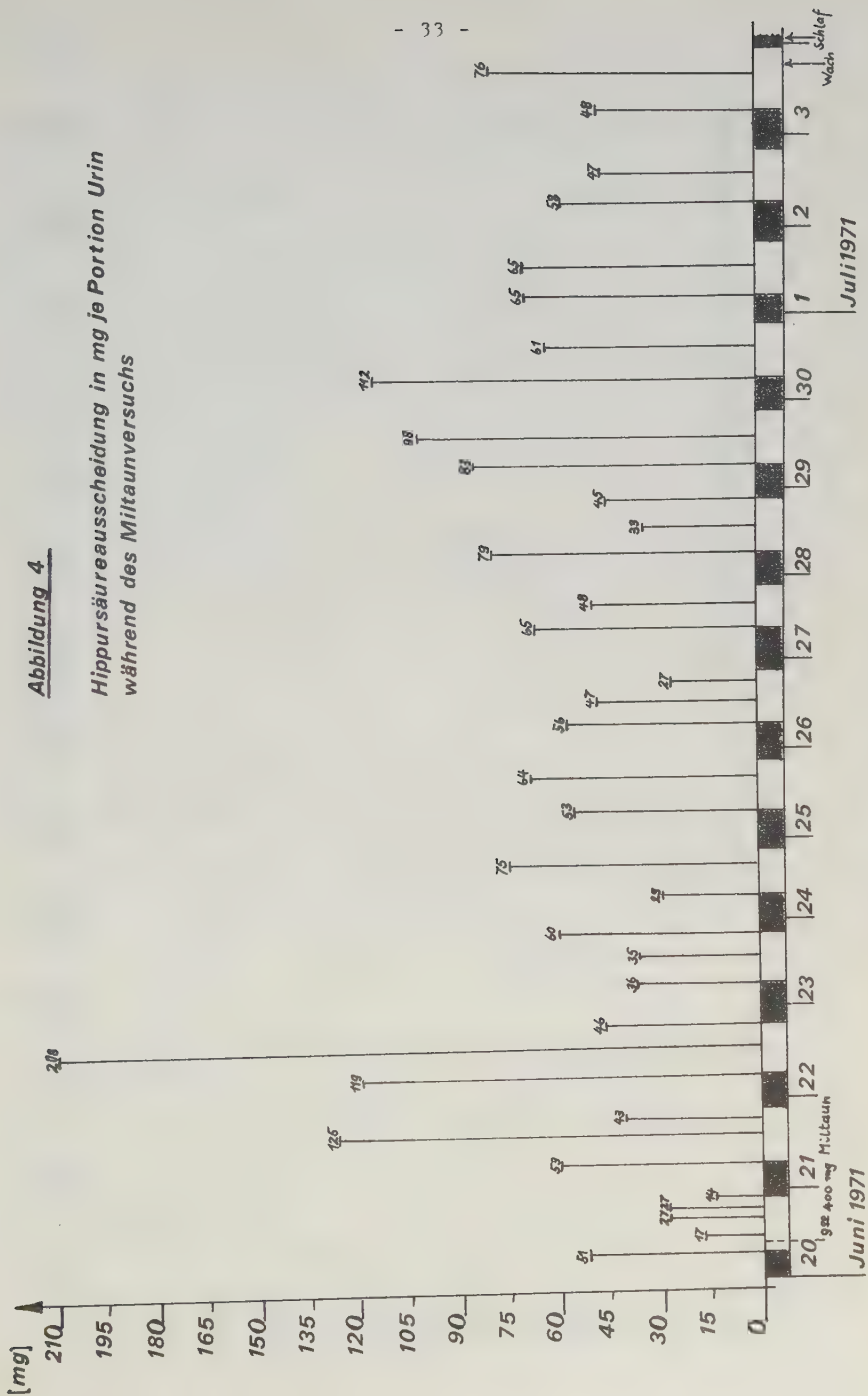
23. I	06.30	270	13,40	36,18		06.30	
23. II	13.00	235	14,85	34,90	130,58		
23. III	20.00	250	23,80	59,50			23.00

24. I	06.30	190	15,20	28,90		06.30	
24. II	17.00	375	19,90	74,60	103,5		21.00

Datum und Nr. der Urinprobe	Tageszeit	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	gesamt (mg)	Tagesmenge an Hippur- säure (mg)	Aufstehen	Schlafen- gehen
25. I	06.30	330	16,05	53,0	117,33	06.30	.
25. II	17.30	320	20,04	64,33			21.30
26. I	07.00	355	15,90	56,43	130,45	07.00	
26. II	13.00	230	20,36	46,82			
26. III	19.00	195	14,20	27,20			21.00
27. I	08.00	280	23,2	65,00	112,61	08.00	
27. II	17.00	345	13,8	47,61			21.00
28. I	07.00	410	19,20	78,72	156,32	07.00	
28. II	14.00	245	13,41	32,90			
28. III	21.00	190	23,52	44,70			21.00
29. I	06.30	245	33,9	83,00	180,7	06.30	
29. II	18.30	390	25,05	97,7			21.30
30. I	06.30	400	28,00	112,00	172,9	06.30	
30. II	18.30	270	22,55	60,9			23.00
1. I	06.30	285	21,84	65,24	130,37	06.30	
1. II	17.00	300	21,71	65,13			22.00
2. I	07.00	310	18,75	58,12	105,12	07.00	
2. II	18.00	290	16,20	47,00			21.30
3. I	07.00	230	20,93	48,13	124,26	07.00	
3. II	19.00	290	26,25	76,13			24.00

Abbildung 4

Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin
während des Miltaunversuchs



70
[mg%] ▲

**Hippursäureausscheidung in mg% je Portion Urin
während des Miltaunversuchs**

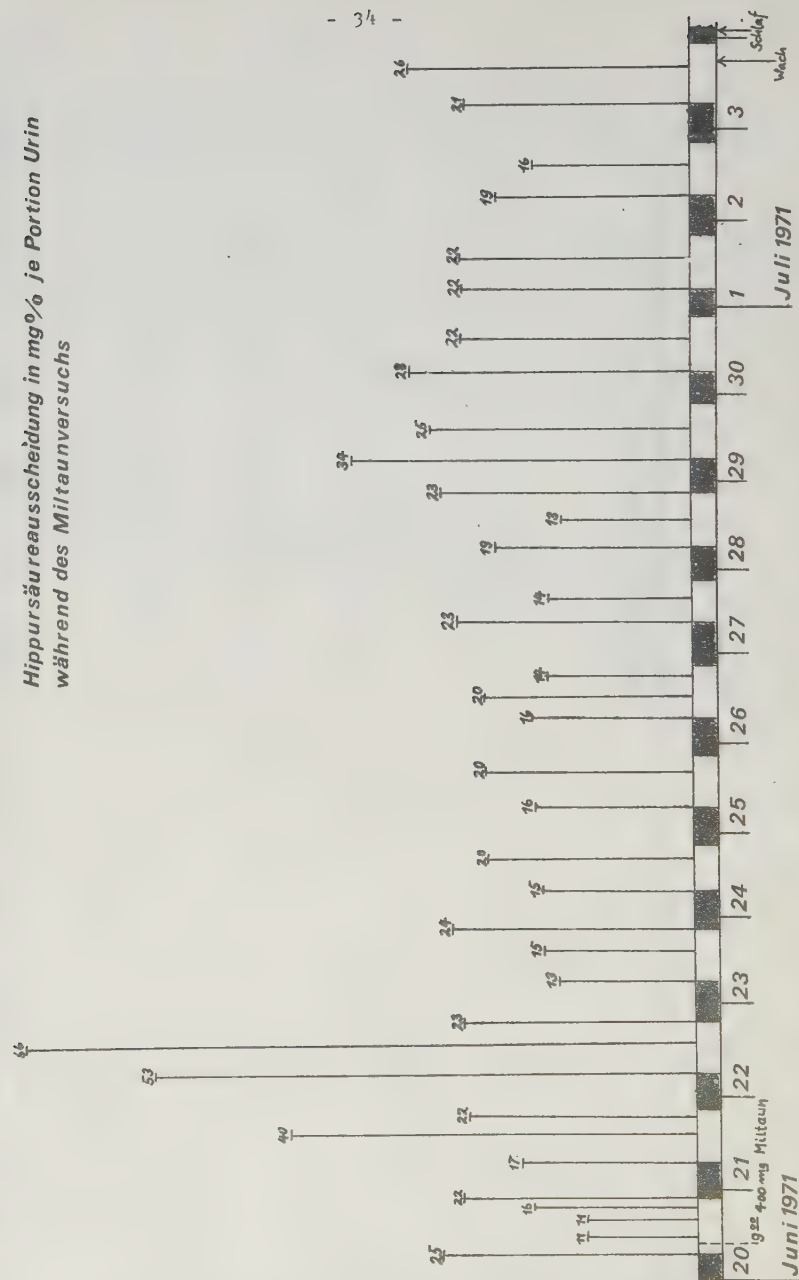
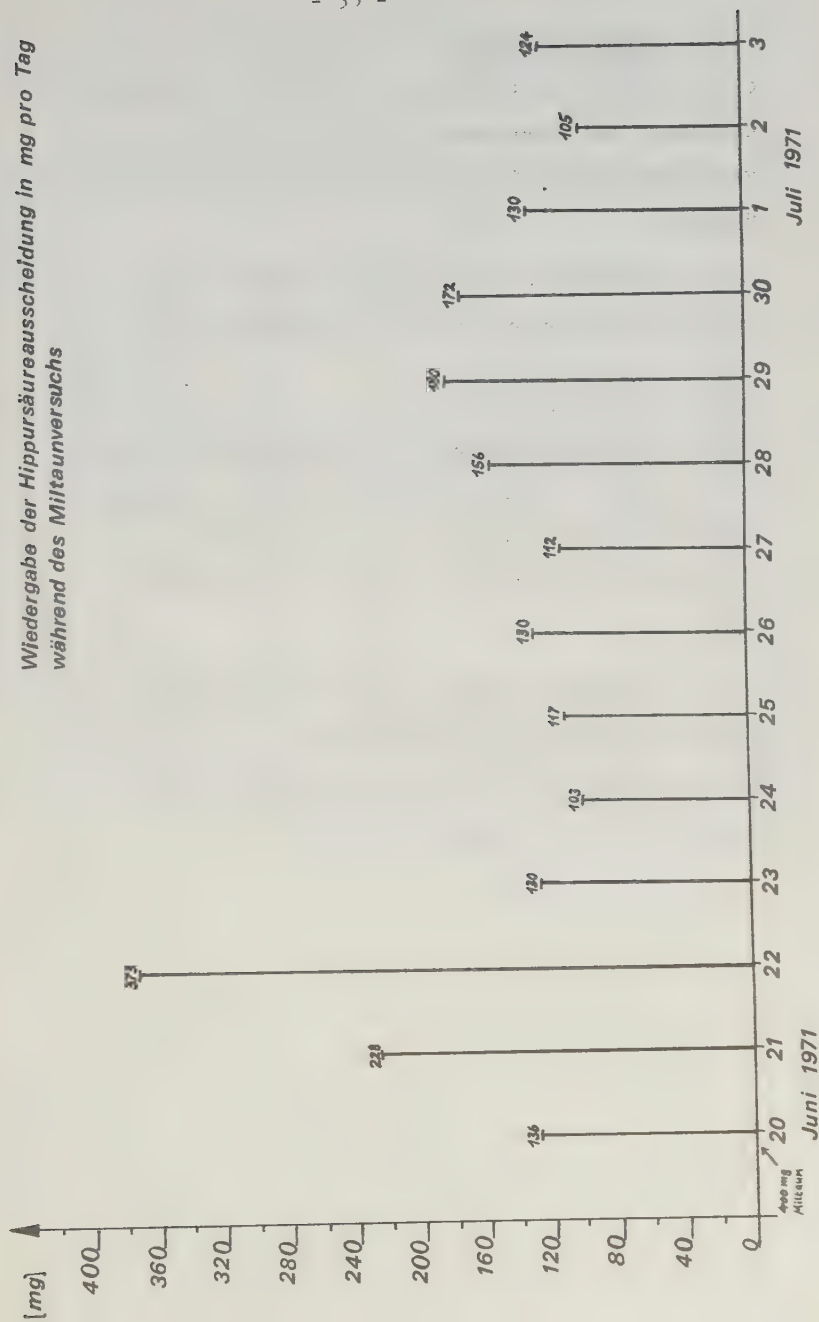


Abbildung 6

Wiedergabe der Hippursäureausscheidung in mg pro Tag
während des Miltaunversuchs



4.2.3. Alkoholversuch

CHILDS (1964) und PIECHOTKA stellten fest, daß sich die Werte der Hippursäureausscheidung nach Genuß von alkoholischen Getränken charakteristisch änderten.

Um dieses Phänomen noch genauer zu klären, fand nach dem Miltaunversuch ein abschließender Versuch mit Alkohol statt.

Damit die gefundenen Ergebnisse nicht durch übermäßige Flüssigkeitszufuhr eventuell verfälscht werden konnten, wurde ein hochprozentiges alkoholisches Getränk bevorzugt. Der Proband trank innerhalb von 3 Stunden 220 ml Gin (43 %) ohne Zusätze (Tonic, etc.).

Auch für diesen Versuch galten die gleichen Bedingungen wie für die vorhergehenden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 sowie den Abbildungen 7, 8 und 9 aufgeführt.

4.2.3.1. Tabelle und Abbildungen zum Alkoholversuch

Tab. 6 Hippursäureausscheidung nach Genuß von

220 ml Gin innerhalb von 3 Stunden.

Datum und Nr. der Urinprobe	Tageszeit	Urinmenge (ml)	Hippursäure der Urinprobe (mg%)	der gesamt (mg)	Tagesmenge an Hippur- säure (mg)	Aufstehen	Schlafen- gehen
4. I	08.00	355	15,80	56,10		08.00	

220 ml Alkohol im Zeitraum von 10.00 bis 13.00							
4. II	14.00	500	7,20	36,00	135,80		
4. III	18.00	305	5,60	17,10			
4. IV	22.30	150	17,70	26,60			22.30
5. I	06.30	240	20,02	48,05	80,35	06.30	
5. II	17.00	375	7,40	27,80			
5. III	22.00	150	9,60	14,50			22.00
6. I	06.30	200	43,20	86,40	146,81	06.30	
6. II	18.00	270	22,40	60,41			22.00
7. I	06.30	230	43,80	106,60	203,35	06.30	
7. II	14.00	215	45,00	96,75			22.30
8. I	06.30	330	27,50	90,70	133,82	06.30	
8. II	18.00	250	17,25	43,12			21.00
9. I	06.30	350	15,00	52,50	106,80	06.30	
9. II	18.00	260	20,90	54,30			21.00

Abbildung 7

Hippursäureausscheidung in mg je Portion Urin
während des Alkoholversuchs

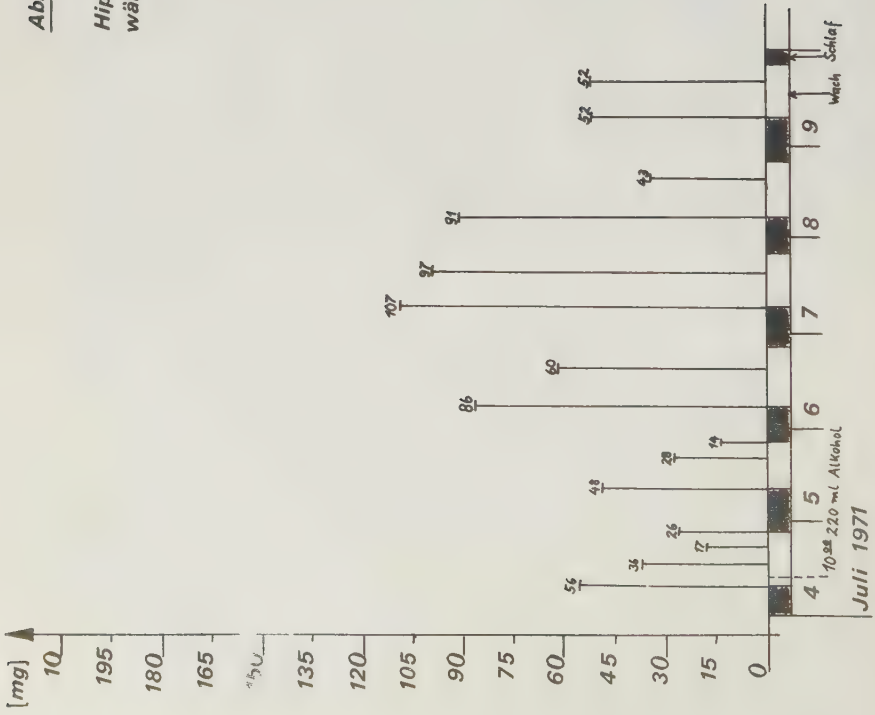
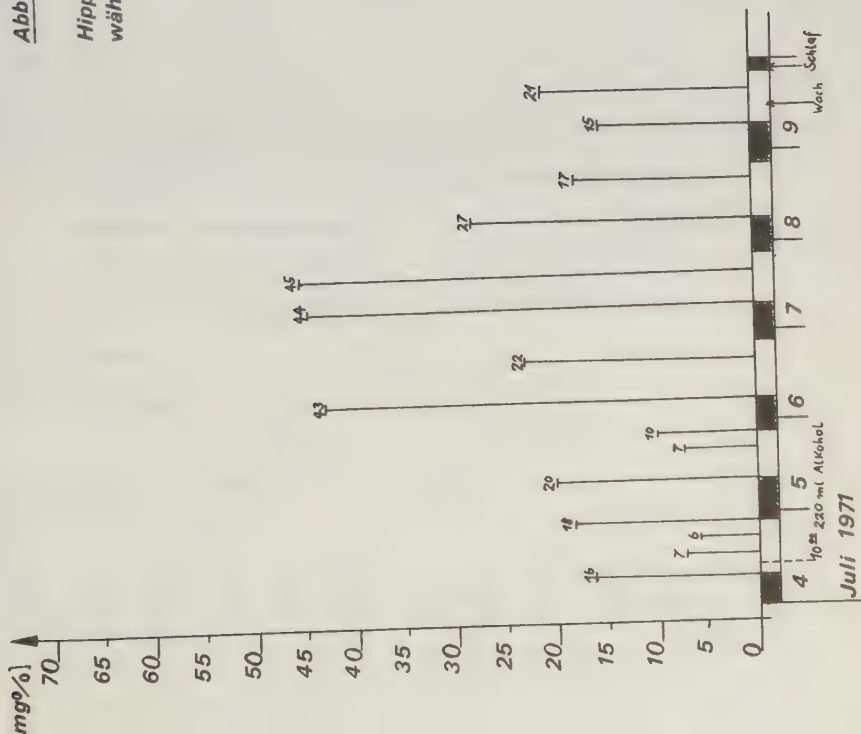


Abbildung 8

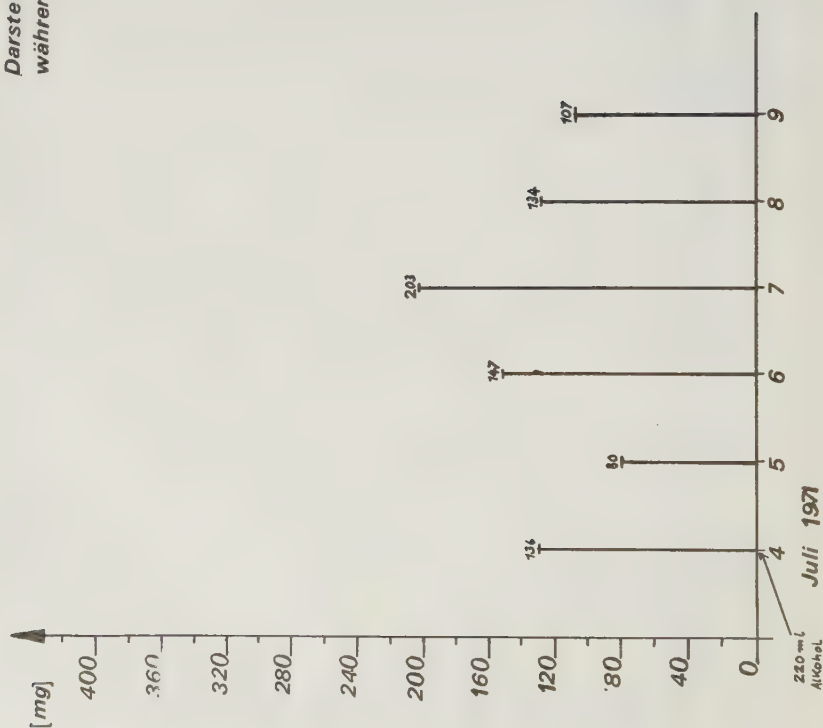
Hippursäureausscheidung in mg % je Portion Urin
während des Alkoholversuchs



Juli 1971

Abbildung 9

Darstellung der Hippursäureausscheidung in mg pro Tag
während des Alkoholversuchs



5. Diskussion

=====

5.1. Leerversuch

Der Leerversuch zeigt, daß, trotz Einhalten der vorgeschriebenen Diät, die Werte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson recht unterschiedlich sind.

Die niedrigste Hippursäuremenge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, beträgt 26 mg, die höchste dagegen 151 mg (Seite 28). Dabei kann nichts darüber gesagt werden, wie weit die Einnahme eines Nahrungsmittels für die erhöhten bzw. erniedrigten Hippursäurewerte verantwortlich ist.

Die Konzentration (in mg%, Seite 29) steht vielfach in keiner Beziehung zur ausgeschiedenen Gesamtmenge (Seite 30). Man kann also nicht aus einer großen Hippursäurekonzentration auf eine große ausgeschiedene Hippursäuremenge schließen. Der ermittelte Durchschnittswert der Gesamtausscheidung pro Tag liegt mit 128 mg an der unteren Grenze der in der Literatur angegebenen Werte (Seite 7). Ein Tag-Nacht- bzw. Wach-Schlaf-Rhythmus ist nicht zu erkennen.

Inwieweit sich die Diät, im Gegensatz zu normaler, uneingeschränkter Lebensführung, erniedrigend auf die Gesamtausscheidung der Hippursäure auswirkte, wurde in diesen Versuchen nicht erneut geprüft, da hierüber schon viele Arbeiten vorliegen (BEILERLEIN 1972, HUBER 1972).

5.2. Miltaunversuch

Drei Stunden nach Einnahme von 400 mg Miltaun sinkt die Hippursäureausscheidung auf 17 mg je Portion Urin (Seite 33). Es wurde zwar noch ein Wert von 14 mg gefunden, doch war diese Urinprobe mit nur 65 ml bedeutend geringer als die sonst normalerweise ausgeschiedenen Mengen. Danach streben die Werte kontinuierlich dem Maximum von 208 mg je Portion Urin zu, das ca. zwei Tage nach der Einnahme erreicht wird. Anschließend sinkt die Hippursäureausscheidung stark ab und schwankt im weiteren Verlauf zwischen 27 mg und 112 mg je Portion Urin. Betrachtet man die Tagesausscheidung, wird dieses Bild noch deutlicher (Seite 35). Die Werte steigen unter dem Einfluß von Miltaun steil an, fallen danach ab und pendeln sich wieder auf einen Durchschnittswert von 132 mg pro Tag ein. Dieser liegt geringfügig höher als im Leerversuch.

Ein Tag-Nacht- bzw. Wach-Schlaf-Rhythmus ist auch hier nicht erkennbar.

5.3. Alkoholversuch

Dieselbe Erscheinung, nur nicht in so deutlichem Ausmaß wie bei Miltaun, tritt nach dem Genuß von Alkohol auf.

Die Hippursäureausscheidung fällt in den folgenden acht Stunden bis auf 17 mg je Portion Urin ab, um dann allmählich auf 107 mg anzusteigen und sich anschließend wieder auf den Normalwert einzupendeln.

Die Versuchsreihen wurden statistisch nach dem F.-Verfahren geprüft.

Bei 99%-iger Sicherheit ist kein Signifikanzunterschied zwischen Standardabweichungen festzustellen. Aber die Mittelwerte sind signifikant unterschiedlich. Läßt man den Extremwert von 373 mg in der 2. Meßreihe (Seite 31) außer Acht, sind die Mittelwerte jedoch nicht mehr signifikant unterschiedlich.

6. Zusammenfassung

=====

Die vorliegende Arbeit befaßt sich in ihrem theoretischen Teil, der in Anlehnung an die Dissertation von I. KADELBURG (1971) verfaßt wurde, mit den einzelnen Komponenten der Hippursäure und ihrer Synthese. Weiterhin werden ihre Eigenschaften sowie die Ausscheidungswerte beim Menschen angegeben und die Faktoren, welche diese Werte beeinflussen, aufgezeigt.

Die anschließenden Versuche zeigen die Wirkung einer festgesetzten Diät sowie des Medikamentes Miltaun auf die Hippursäureausscheidung einer Versuchsperson.

Nach der Einnahme von Miltaun (wie auch von Alkohol) ist ein charakteristischer Verlauf in der Hippursäureausscheidung zu erkennen: In den ersten Stunden nach Einnahme eine sichtbare Erniedrigung, danach eine deutliche Erhöhung der Werte mit anschließendem Einpendeln auf den Normalwert.

Schon 1952 berichtete LEVI von diesem "Phänomen der überschießenden Werte". PIECHOTKA beschrieb es ebenfalls.

Die individuellen Werte der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson liegen auch bei Diät innerhalb der physiologischen Grenzen, sowohl während des Leerversuchs, als auch während des Miltaun- und Alkoholversuchs. Sie sind aber während des Diätversuchs ungleichmäßiger als von anderen Untersuchern unter gleichen Bedingungen gefundene (BEIERLEIN 1972, HUBER 1972). Hier können individuelle Gegebenheiten der Versuchsperson, z.B. endogener Art, eine Rolle spielen.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus, wie ihn GEORGI 1950 erkannte, läßt sich in den Versuchen nicht feststellen, ebensowenig ein Wach-Schlaf-Rhythmus, den PIECHOTKA beschrieb.

Die nach dem F.-Verfahren statistisch geprüften Versuchsreihen weisen bei 99%-iger Sicherheit keinen Signifikanzunterschied auf. Die Mittelwerte sind signifikant unterschiedlich. Läßt man jedoch den Extremwert von 373 mg in der 2. Meßreihe (Seite 31) außer Acht, sind auch die Mittelwerte nicht signifikant unterschiedlich.

Zum Schluß sei noch einmal betont, daß während des gesamten 34-tägigen Versuchs mit der beschriebenen Untersuchungsmethode nie Benzoesäure in frischem, angesäuertem Harn gefunden wurde, also der Organismus nie Benzoesäure ausgeschieden hat.

7. Literaturverzeichnis

ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS,
R.T. WILLIAMS:

Species differences in the aromatization of quinic
acid in vivo and the role of gut bacteria.

Biochem. J. 116, 437 (1970)

ANONYMUS:

Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen

7. Auflage, Pharma, Basel 1968

ASATOOR, A.M.:

Aromatization of quinic acid and shikimic acid by
bacteria and the production of urinary hippurate.

Biochim. Biophys. Acta 100, 290 (1965)

BEIERLEIN, A.:

Untersuchung zur Ausscheidung von Benzoesäure und
Hippursäure im menschlichen Urin nach Einnahme
von Bromdiäthylacetylcarbamid.

Erlangen, Med. F. Diss (1972)

BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:

Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im
Tierkörper.

Helv. Chim. Acta XXXVIII, 1438 (1955)

BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS:

Cranberry juice and the antibacterial action of
hippuric acid.

J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)

BÖMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS:

Handbuch der Lebensmittelchemie.

I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittelchemie"
Springer, Berlin 1933

BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH,

The fate of benzoic acid in various species.

Biochem. J. 118, 47 (1970)

CHILDS, A.W.:

Effects of ethanol on formation of hippuric acid
by the liver.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 161, 881-884 (1964)

COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS:

Role of intestinal bacteria in aromatization of
quinic acid in man and guinea pig.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

DASTUR, D.K., J.D. MANN, W. POLLIN:

Hippuric acid excretion, coffee and schizophrenia.

Arch. Gen. Psychiat. 9, 79 (1963)

DEISEL, K.:

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Bromdiaethylacetylcarbamid im Harn.

Erlangen, Med. F. Diss (1955)

DERACHE, R., J. GOURDON:

Métabolisme d'un conservateur alimentaire:

l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.

Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)

DESPOPOULOS, A.:

Congruence of excretory function in liver and kidney: hippurates.

Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954b

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2dα.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966

GARFINKEL, D.:

A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.

J. Biol. Chem. 238, 2435 (1963)

GEORGI, F.:

Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)

HOFFER, A., H. OSMOND, J. SMYTHIES:

Schizophrenia: A new approach.

II, Result of a year's research.

Brit. J. Psychiat. 100, 29 (1954)

HUBER, R.:

Untersuchung über Hippursäureausscheidung beim Menschen.

Erlangen, Med. F. Diss (1972)

JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,
A. NEGRETE:

A re-examination of the hippuric acid-anxiety relationship.

Psychosom. Med. 24, 569 (1962)

KADELBURG, I.:

Die Hippursäureausscheidung im Urin.

Erlangen, Med. F. Diss (1971)

KIRSCHENBAUM, D.M.:

The papain-catalysed synthesis of substituted hippuryl-m-toluidides; steric and sequential substrate specificity.

Arch. Biochem. 103, 249 (1963)

LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY,
I.F. EDMISTER, R.L. CHRISTENSEN:

Correlates of manifest anxiety.

J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)

LANG, K.:

Verträglichkeit der Benzoesäure.

Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)

LEVI, R., M. SAVICH:

Klinische Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit des modifizierten Hippursäuretests und einer neuen Leberstütztherapie bei Schizophrenen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 188, 26 (1952)

LIEGLER, D.G., E.S. HENDERSON, M.A. HAHN,
V.T. OLIVERO:

The effect of organic acids on renal clearance of
methotrexate in man.

Clin. Pharmacol. Ther. 10, 849 (1969)

LOGEMANN, W., G.P. GIRALDI, G. CAVAGNA:

Die kapillarprotektive und entzündungshemmende
Aktivität des Benzoylcarbinols und seine Beziehung
zu Nebennierenrindenhormonen.

Arzneimittelforschung 13, 1070 (1963)

LOWE, G., A. WILLIAMS:

Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.

Biochem. J. 96, 199 (1965)

MØLLER, K.O.:

Pharmakologie.

4. Auflage

Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961

MOUGDAL, N.R., E. RAGHUPATHY, P.S. SARMA:

Effect of thyroid imbalance on the
detoxication of benzoic acid in the rat.

Endocrinology 64, 326 (1959)

PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN:

Urinary hippuric acid excretion as an index of
toluene exposure.

Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

PIECHOTKA, R.:

Dissertation Erlangen 1972

in Vorbereitung

RÖMPP, H.:

Chemie Lexikon.

6. Auflage

Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von α -Äthyl- α -
Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.

Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)

SINGER, P.:

Diabetische Nephropathie.

Clearance Untersuchungen und ihre Beziehungen
zu morphologischen Befunden.

Med. Klin. 61, 1210 (1966)

STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER:

Über Kupplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin,
Asparagin und aromatische Carbonsäuren.

Clin. Chim. Acta 2, 285 (1964)

STRUWE, F.E.:

Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinierten
Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)

STRUWE, F.E.:

Benzoessäureentgiftung bei Schizophrenie.

Nervenarzt 27, 25 (1956)

TOMPSETT, S.L.:

Polyhydroxy (catecholic) phenolic acids-studies
of their metabolism in man.

J. Pharm. Pharmacol. 13, 115 (1961)

VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE,
J. BEKAERT:

Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

VOLLGRAFF, G.:

Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiede-
ner Formen der multiplen Sklerose im kombinier-
ten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)

WALZ, K.E.:

Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nach-
weises von Adalin im Harn.
Erlangen, Med. F. Diss. (1954)

WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD:

Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on
excretion of hippuric acid and formimino-
glutamic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1966)

WEISS, G.:

Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.
J.F. Lehmann, München 1970

WILLIAMS, R.T.:

Detoxication Mechanism.
2. Auflage
Chapman & Hall LTD, London 1959

ZIENER, H.:

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.
Erlangen, Med. F. Diss. (1972)

Danksagung

Meinen besten Dank darf ich Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. E. Weinig, Vorstand des Institutes für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für die Übernahme des Correferates aussprechen.

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir, Frau Professor Dr. med. Dr. phil. nat. M. Geldmacher-von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und die jederzeit hilfreiche Beratung in Fragen zu dieser Arbeit Dank zu sagen.

Lebenslauf

Am 18. Oktober 1947 wurde ich als erster Sohn des Industriekaufmanns August Lange und seiner Ehefrau Gerlinde, geb. Ebbecke, in Herford geboren. Mein Bruder ist vier Jahre jünger als ich ; er studiert Maschinenbau und Kraftfahrzeugtechnik an der Technischen Universität Hannover.

Nach der Volksschulzeit besuchte ich ab 1958 das Neusprachlich-mathematisch-naturwissenschaftliche Ravensberger Gymnasium in Herford. Ich entschied mich für den neusprachlichen Zweig. Im Herbst 1966 legte ich das Abitur ab.

Bei der Bundesmarine leistete ich einen zwölfmonatigen Wehrdienst als Offizieranwärter ab.

Mit dem Sommersemester 1968 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum, im Sommer 1973 bestand ich das Staatsexamen.

